Münster.1933.№35 Phil. Diss.

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Laboratorium
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Kaufmann.)

Beiträge zur Kenntnis von Komplexverbindungen in der Arzneimittelsynthese

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

vorgelegt von
Harald Petersen
aus Eisfeld/Thür.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1933
Dekan: Herr Prof. Dr. Ley
Referent: Herr Prof. Dr. Kaufmann.

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten
1933

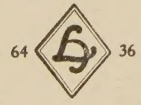
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Laboratorium
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Kaufmann.)

Beiträge zur Kenntnis von Komplexverbindungen in der Arzneimittelsynthese

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

vorgelegt von
Harald Petersen
aus Eisfeld/Thür.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1933
Dekan: Herr Prof. Dr. Ley
Referent: Herr Prof. Dr. Kaufmann.



Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten
1933

Meinen lieben Eltern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zu den wichtigsten Erkenntnissen auf dem Gebiete der modernen Strukturchemie gehört die von Werner begründete Lehre der Komplexverbindungen oder Verbindungen höherer Ordnung. Sie zeigt, daß viele Stoffe, die man bis dahin als in sich abgesättigt ansprach, die Fähigkeit haben, mit anderen Verbindungen zu höhermolekularen Komplexen zusammenzutreten. Es erübrigt sich, diese heut allgemein anerkannte und für die Theorie sehr vieler Vorgänge unentbehrliche Lehre eingehender zu erörtern.

Verhältnismäßig wenig erkannt ist die Bedeutung der Komplexverbindungen für die Arzneimittel und ihre Wirkung. Die neuere Physiologie und Pharmakologie hat gezeigt, welch große Rolle bei der Wechselwirkung von Arzneistoffen mit den Zellen des Organismus den physikalischen Eigenschaften der Heilmittel (Löslichkeit, Oberflächenwirkung, Diffusion usw.) zukommt. Und gerade die Änderung der physikalischen Eigenschaften der Komponenten von Komplexsalzen, so z. B. die Veränderung der Löslichkeit, läßt sich bei der Entstehung einer Verbindung höherer Ordnung häufig beobachten.

Von gleicher Wichtigkeit kann auch die chemische Natur der neuen Komplexe sein. Hier wäre in erster Linie an die Veränderung der elektrolytischen Dissoziation zu denken. Bei vielen Arzneimitteln ist der Wirkungsgrad direkt proportional der Spaltung in Ionen, so z. B. bei der großen Gruppe der Desinfektionsmittel erster Ordnung. Werden derartige Verbindungen in neue Komplexe eingeführt, und verschwinden die Stammionen mehr oder weniger weitgehend, so liegt es auf der Hand, daß damit auch der therapeutische Effekt eine Abwandlung erfahren muß.

Ein systematisches Studium der Bedeutung der Komplexchemie für die Arzneimittelsynthese und für die physiologische Wirkung steht noch aus. Allerdings hat man von Komplexverbindungen, ohne deren Entstehung und Eigentümlichkeit zu kennen, in der Therapie sehr frühzeitig Gebrauch gemacht. Diese Tatsache soll an zwei Beispielen, der anorganischen und organischen Chemie entnommen, näher erläutert werden.

Das Quecksilberchlorid wurde 1876 von von Bergmann wegen seiner bakteriziden Eigenschaften als Desinfektionsmittel in die Therapie eingeführt. Man wandte es meist in einer Konzentration von 1 : 1000 in wässriger Lösung bei luetischen Erkrankungen, in der Chirurgie und in der Wundbehandlung an. Da es aber in Wasser schwer löslich ist, benutzte man an seiner Stelle ein Gemisch von gleichen Teilen Quecksilberchlorid und Kochsalz. (Angerersche Sublimatpastillen). Durch den Zusatz von Kochsalz wird die Löslichkeit heraufgesetzt und gleichzeitig eine bessere Beständigkeit gegen schwache Alkalien (z. B. Kalziumbikarbonat

des Leitungswassers) erreicht. Aber erst die Lehre Werners hat die Erhöhung der Löslichkeit richtig gedeutet und verständlich gemacht, warum das mit Natriumchlorid gemeinsam in Lösung gebrachte Sublimat andere therapeutische Wirkungen entfaltet als das reine Sublimat. Sublimat koaguliert, wie alle Desinfektionsmittel erster Ordnung, Eiweiß. Diese eiweißfällende Wirkung äußert sich aber nicht nur gegenüber dem Bakterienleib, sondern auch gegenüber reaktionsfähigen Bestandteilen des Nährbodens oder des zu desinfizierenden Gewebes. Nährböden, die sehr reich an Eiweiß sind, verbrauchen also selbst einen großen Teil des Quecksilberchlorids, der natürlich für die Desinfektionswirkung verloren geht. In noch stärkerem Maße ist dies bei dem lebenden Gewebe und dessen Sekreten der Fall. Die bei Berührung von Quecksilberchlorid und Eiweiß entstehenden Quecksilberalbuminate verhindern durch ihre Schwerlöslichkeit das Eindringen weiterer Mengen des Desinfektionsmittels und umhüllen die Bakterien derartig, daß auch bei höheren Konzentrationen die Desinfektionswirkung ausbleibt. Von großer Bedeutung ist auch die Wasserstoffionenkonzentration. Sublimat reagiert sauer, die Fällung von Eiweiß ist daher begünstigt. Nun hat man (Behring,[1]) Lübbert[2]) u. Schneider)[2]) gefunden, daß bei Gegenwart von Kochsalz die Eiweißfällung nicht eintritt, wie sich auch Koagulationsprodukte von Eiweiß und Sublimat im Natriumchlorid wieder lösen. Für diese veränderte Wirkung verantwortlich ist die Bildung des schwach alkalisch reagierenden Komplexsalzes $Na_2(HgCl_4)$. Der Zusatz von Natriumchlorid drängt allerdings die Dissoziation zurück, in Anbetracht der bei den übrigen Verbindungen (0,1 — 0,2 %igen Lösungen) kleinen Mengen aber nur in geringem Maße. Man nimmt die dadurch bedingte, nicht sehr beträchtliche Einbuße an Desinfektionskraft in Kauf gegenüber dem Vorteil der Verhinderung der Eiweißfällung und der damit verbundenen Tiefenwirkung. Je konzentrierter Sublimatlösungen sind, desto deutlicher wird die Rolle der Komplexsalzbildung; in sehr starken Verdünnungen treten die Stammionen wieder auf.

Für das Beispiel einer therapeutisch wichtigen Verbindung höherer Ordnung aus dem Gebiet der organischen Chemie sei ein in neuerer Zeit genau studierter Fall herangezogen, durch den die alte rezepturmäßige Anwendung eines Gemisches von Pyramidon und Veronal eine ganz neuartige Deutung erfährt. Es handelt sich um Untersuchungen von Starkenstein, Pfeiffer, Rheinboldt und Führer über das von der Firma Schering-Kahlbaum in den Handel gebrachte Analgetikum „Veramon". Dieses Arzneimittel fußt auf den Untersuchungen von Starkenstein[3]) über „Synergismus und Antagonismus". Beide Komponenten des Veramons, der Diäthylmalonylharnstoff und das Dimethylaminophenyl-

[1]) Zentr. Bl. f. Bakteriologiie 3 (1888) 27. Deutsche Mediz. Wochenschr. (1889) 837/869, 84.3 884.

[2]) Zentr. Bl. f. Bakteriologiie 3 (1888) 349, 380.

[3]) Therapeutische Halbmonatshefte 1921/628-36.

dimethylpyrazolon haben einen gleichgerichteten schmerzstillenden und einen antagonistisch gerichteten toxischen Effekt. Der toxische Effekt des Pyramidons besteht in der zentralen Erregung mit dem typischen Reflextod des Versuchstieres, während der toxische Effekt des Veronals sich als Narkose mit Lähmung des Atemzentrums äußert. Die beiden toxischen Effekte können sich bei gleichzeitiger Verwendung der Arzneimittel aufheben. Mithin addieren sich die gleichgerichteten Wirkungen nicht nur, sondern potenzieren sich. Ueber die Struktur des Veramons haben die Forschungen von Pfeiffer[4]) Klarheit geschaffen. Nach seinen Untersuchungen besteht Veramon neben freiem Pyramidon aus einer Komplexverbindung, zusammengesetzt aus einem Molekül Diäthylmalonylharnstoff und einem Molekül Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon. Bei dieser Komplexverbindung handelt es sich um eine inhomogen schmelzende Substanz (schmilzt bei 113 — 115 ° zu einer trüben Flüssigkeit, bei 140 ° erst völlig klar), deren Komplexnatur von Rheinboldt[5]) und Kircheisen[5]) durch Anwendung ihrer Auftauschmelzpunktmethode[6]) nachgewiesen wurde. Das Veramon wird nach den Untersuchungen von Starkenstein ungespalten resorbiert. Daher gelangen die Komponenten gleichzeitig und schnell zur Resorption und ermöglichen einen raschen Eintritt der therapeutischen Wirkung. Im Gegensatz hierzu wird bei Anwendung des Gemisches von Pyramidon und Veronal das Pyramidon schnell im Organismus gelöst und resorbiert, während das Veronal weit später zur Resorption gelangt. H. Führer[7]) sieht gerade in der Molekülverbindung im Veramon eine besonders günstige Vorbedingung für den Antagonismus und Synergismus bei Pyramidon und Veronal. Die Tatsache, daß das Veramon in wässriger Lösung beständig ist, durch Benzol aber gespalten wird, legt den Gedanken nahe, daß es auch im Tierkörper in der wässerigen Phase unzersetzt zirkuliert und so an die Eiweißbestandteile der Zelle adsorbiert werden kann, dagegen durch die Lipoide des Zentralnervensystems zerlegt wird.

Ueber die prinzipielle Bedeutung der Komplexverbindungen für physiologische und pharmakologische Vorgänge finden wir weiter in dem Schrifttum der letzten Jahre Angaben, deren Deutung allerdings widersprechend ist. Schüller[8]) hat an Hand der Coffeinpräparate Coffein. Natr. Benz. und Coffein. Natr. Salizyl. darauf hingewiesen, daß die Aufhebung der Coffeindauerwirkung durch Natriumbenzoat und Natriumsalizylat auf einem extrazellulären Vorgang beruht, den er als Komplexbildung auffaßt. Der genannte Forscher begründet diese Ansicht der Komplexbildung bei diesen Arzneimitteln vor allem mit der Eigenschaft von Natriumbenzoat und Na-

---

[4]) Zt. f. physiolog. Chem. 146/98-102.
[5]) Arch. f. Pharmazie 263/513—18 (1925).
[6]) Zt. f. angew. Chem. 38/391.
[7]) Deutsche Medizin. Wochenschrift 1926, Nr. 12/473.
[8]) Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 105/299 (1925).

triumsalizylat, die Löslichkeit des Coffeins in Wasser zu erhöhen. Zipf[9]) hat diese Ansicht nicht bestätigen können. Nach seiner Auffassung erinnert die Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Natriumbenzoicum und Natriumsalizylicum an die bekannten Erscheinungen der Hydrotropie, worunter Neuberg[10]) die Eigenschaft vieler Salze versteht, in Wasser unlösliche Substanzen in Lösungen überzuführen.

Um für die Beurteilung der Komplexsalzbildung zwischen Arzneimitteln einen Beitrag zu liefern, war mir die Aufgabe gestellt, Komplexverbindungen auf zwei Gebieten der Arzneimittelsynthese herzustellen, auf dem der Purin- und der Pyrazolonderivate.

A. Komplexsalze des Theobromins und Coffeins.

Unter den Purinderivaten stehen Theobromin und Coffein als Arzneimittel an erster Stelle. Ihr pharmakologischer und klinischer Effekt ist durch zahlreiche Untersuchungen klargestellt. Beide wirken durch Erweiterung der Nierengefäße stark diuretisch. Dadurch tritt eine stärkere Durchblutung der Organe ein, welche die peripheren Widerstände herabsetzt und die Herzarbeit erleichtert (z. B. bei Herzmuskelinsuffizienz der Nephritiker und Arteriosklerotiker). Bekannt ist auch ihre Wirkung auf den Tonus der Bronchialmuskeln und auf die motorischen Zentren des Herzens, wobei sie ebenfalls durch Erweiterung der Koronargefäße des Herzens und der Hirngefäße für eine stärkere Durchblutung der Gefäße und die direkte Herabsetzung des Tonus an den intrakraniellen Gefäßen sorgen. Ihre klinische Anwendung hat sich bewährt bei Herzmuskelinsuffizienz, Hydrops, Nephritis, peripheren Gefäßspasmen, Hypertonie, Asthma cardiale und -bronchiale, Angina pectoris, Arteriosklerose und vielen anderen Gefäßkrankheiten. Nun werden in wachsendem Maße diese beiden Purinderivate nicht mehr in reiner Form, sondern als Gemische oder Verbindungen mit organischen oder anorganischen Verbindungen angewandt. Die Zahl derartiger Präparate ist beträchtlich. Die Gründe, die dazu führen, an Stelle von Theobromin und Coffein in reiner Form Mischungen oder Verbindungen dieser beiden Arzneimittel mit anderen Verbindungen, wie anorganischen und organischen Alkali- und Erdalkalisalzen anzuwenden, liegen auf der Hand. Theobromin und Coffein sind in Wasser schwer löslich, ersteres 1 : 3000, letzteres 1 : 80. Diese geringe Löslichkeit schließt schnelle Resorption aus. Man versuchte daher, leichter lösliche Theobromin- und Coffeinverbindungen herzustellen, die schnell resorbiert wurden, und deren therapeutischer Effekt durch Kombination mit anderen Verbindungen im Sinne der Bürgischen Regel

[9]) Hopppe-Seilersche Ztschr. f. physiol. Chem. 187—214/21. Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakol. 104—94/104.

[10]) Biochem. Ztschr. 76—108 (1916).

potenziert wird. Hier sei als erstes arzneilich verwendetes und im Deutschen Arzneibuch aufgeführtes Theobromindoppelsalz das Theobrominnatrium-Natriumsalizylicum (Diuretin) genannt. Dieses ist in Wasser leicht löslich, wird gut resorbiert und ist daher therapeutisch wirksam. Diuretin wirkt diuretisch durch Erweiterung der Nierengefässe, erhöht die Kochsalzausscheidung und regt die Herztätigkeit durch Erweiterung der Koronargefässe an. Verstärkt ist die Diurese durch die Salizylsäurekomponente. Die Salizylsäure wird allerdings von manchen Personen nicht vertragen, ein empfindlicher Nachteil des Präparates. Weiterhin sind zu nennen Theobrominbarium-Natriumsalizylicum[11]) (Barutin), leicht löslich in Wasser, Theobrominnatrium-Natriumformicicum[12]) (Theophorin), Theobrominnatrium-Natriumlacticum[13]) (Theolactin), Theobrominnatrium-Natriumsulfosalizylicum (Theosalin), Theobrominnatrium-Natriumbromid[14]), Theobrominnatrium-Natriumchlorid[14]), Theobrominnatrium-Natriumjodid[14]), Theobrominlithium-Lithiumbenzoat u. -Lithiumsalizylat (Uropherin), Coffein-Natriumbenzoicum[15]) und Coffein-Natrium salizylicum[15]), Coffein + Ammoniumrhodanid (Rhodapurin) und viele andere. Durch Ersatz der leicht reizenden Natriumsalze durch die entzündungshemmenden Calciumsalze kam man zum Theobromincalcium-Calciumlactat[16]) (Theocal) und zum Calcium-Diuretin[17]), durch Zusatz von Jodiden und Rhodaniden zum Jodcalcium-Diuretin[18]) (Mischung von Calcium-Diuretin und Kaliumjodid), Rhodancalcium-Diuretin[19]) (Calcium-Diuretin und Kaliumrhodanid).

Die zuletzt erwähnten Arzneimittel stellen Gemische vor, die zudem den Nachteil einer verhältnismäßig geringen Wasserlöslichkeit haben. Es sollte nun versucht werden, chemisch eindeutig charakterisierte Komplex-Salze besserer Löslichkeit herzustellen, in denen die Wirkung der Purinbasen auf die Nierengefäße, die motorischen Zentren des Herzens, die Hirngefäße und die Koronargefäße des Herzens durch Zusatz von Jodiden, Bromiden, Rhodaniden und Nitriten verstärkt wurde. Jodide bessern die funktionellen, durch Arteriosklerose bedingten Störungen, die auf mangelhafter Durchblutung der Organe beruhen (cerebrale Arteriosklerose, Angina pectoris). Bromsalze setzen die Uebererregbarkeit der motorischen

---

11) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1905, Nr. 15, D.R.P. Nr. 164/424.
12) Therappeut. Halbmonatshefte 1906, Nr. 4, D.R.P. Nr. 172932.
13) Zentr. Bl. f. innere Medizin 1907, Nr. 1, Pharmaz. Ztg. 53—231.
14) D.R.P. Nr. 208 188.
15) D.A.B. VI'.
16) Wiener Medizin. Wochenschrift 74/811 - 15.
17) Therapie der Gegenwart, 1924, Nr. 9.
18) Münchener Medizin. Wochenschrift 1925, Nr. 16 u. Nr. 52.
19) Münchener Medizin. Wochenschrift 1927, Nr. 42 — 1793 und Münchener Medizin. Wochenschrift 1928, Nr. 30 — 1323.

Zentren herab und entfalten eine beruhigende Wirkung bei der Behandlung von nervösen Erregungszuständen. Rhodanide haben schwache diuretische Wirkung, setzen den Blutdruck stark herab, dringen durch Verwässerung des Blutes dank ihres besonderen Quellungsvermögens in die Gewebe besonders reichlich ein und vermehren die Ausscheidung der Chloride. Nitrite gelten als sehr energische und schnelle Gefäßerweiterungsmittel. Sie senken den Gefäßtonus in Arterien und Arteriolen, wirken daher besonders gut bei Gefäßspasmen, Migräne und den verschiedenen Arten von Angina pectoris. Hierzu kommt noch die erst vor kurzer Zeit erkannte pharmakologische Wirkung der Calcium- und Strontiumsalze. Beide wirken schwach diuretisch durch Verdrängung der Natrium-Ionen. Sie sorgen durch Abdichtung der Blut- und Lympfgefäße für längeren und schnelleren Umlauf der Herz- und Gefäßmittel. Sie lösen Spasmen, stärken die Herzkraft durch Steigerung der Reizbarkeit und Kontraktibilität des Herzmuskels, haben gute analgetische Wirkung und setzen Blutdruck und Puls herab.

Es gelang, Komplexsalze aus den Calcium- und Strontiumsalzen von Theobromin mit Calcium- und Strontiumhalogeniden, -Nitriten und -Rhodaniden herzustellen. Coffein hat keine sauren Eigenschaften, bildet daher keine Erdalkalisalze. Es war aber möglich, das Coffein mit Calcium- und Strontiumrhodaniden zu Komplexverbindungen zu vereinigen.

Die Darstellung der genannten Komplexsalze gestaltet sich, wie meine Versuche ergaben, verhältnismäßig einfach. Man dampfte die wässerigen Lösungen der Komponenten im Vakuum vorsichtig zur Trockne ein und untersuchte zunächst, ob der Eindampfrückstand durch veränderte physikalische Eigenschaften als Verbindung zu charakterisieren ist. Während die Erdalkalisalze des Theobromins und das reine Coffein in Wasser schwer löslich sind, erwiesen sich die später näher beschriebenen Komplexsalze als in Wasser leicht löslich. Eine weitere, für die arzneiliche Verwendung wichtige Eigenschaft war die Luftbeständigkeit der neuen Stoffe. Die Erdalkalihalogenide, -Nitrite und -Rhodanide sind sehr hygroskopisch, die Komplexsalze erwiesen sich aber als nicht feuchtigkeitsempfindlich. Nicht völlig ließ sich in den neuen Verbindungen die Angreifbarkeit der Erdalkalisalze der Xanthinbasen durch die Kohlensäure der Luft beseitigen.

Die physikalischen Eigenschaften allein beweisen aber das Vorhandensein einer Verbindung nicht immer eindeutig. Die leichte Löslichkeit ließ sich unter Umständen als Hydrotropie deuten. Es galt daher durch weitere Versuche den Verbindungscharakter einwandfrei zu beweisen und insbesondere die stöchiometrische Zusammensetzung der Verbindungen festzulegen. Zu diesem Zweck wurden die eingedampften Produkte mit organischen Lösungsmitteln digeriert oder extrahiert. Die Lösungsmittel wählte man so, daß die Erdalkalisalze darin leicht löslich sind, während die Komplexsalze und die Calcium- und Strontiumsalze des Theobromins

bezw. das Coffein sich nicht lösen. Es zeigte sich nun, daß auch nach stundenlangem Behandeln der Komplexsalze mit organischen Lösungsmitteln die lösliche Komponente nicht herausgelöst wurde. Es müssen daher chemische Bindungen vorliegen. Wandte man einen Ueberschuß an Erdalkalisalzen bei der Herstellung der Komplexsalze an, so löste sich dieser durch Behandlung mit bestimmten Lösungsmitteln heraus. Zurück blieb eine Substanz, deren analytische Zusammensetzung einem bestimmten stöchiometrischen Verhältnis der Komponenten entsprach. In mehreren Fällen gelang es, die Komplexsalze durch Kristallisation aus Lösungen in reiner Form abzuscheiden. Löst man Theobrominerdalkalisalze bezw. reines Coffein in konzentrierten Lösungen der Erdalkalisalze unter Erwärmen auf, so kristallisieren beim Erkalten die gewünschten Komplexsalze aus. Die meist noch anhaftende Mutterlauge wird mit geeigneten organischen Lösungsmitteln entfernt. Fast alle Komplexsalze enthalten Kristallwasser bezw. in den Komplex eingelagertes Wasser. In einigen Fällen ist der Wassergehalt bei sonst gleicher Zusammensetzung der Verbindungen je nach der Herstellungsart verschieden, ein Hinweis auf die Existenz mehrerer Hydrate bei verschiedenen Temperaturen.

Es ist nicht leicht, den neuen Stoffen eindeutig zu beweisende Strukturformeln, aus denen der Aufbau im Sinne Wernerscher Molekülverbindungen erkennbar ist, zuzuschreiben. Man darf aber annehmen, daß ein Atom der Erdalkalimetalle das Kation liefert, während das andere die Rolle eines Zentralatoms des Anions spielt, um das sich die Purinbasen und die beiden Anionen des Erdalkalisalzes symmetrisch gruppieren. Bei den beiden Komplexsalzen des Coffeins ist nur ein Erdalkalimetall vorhanden, das als Zentralatom fungiert. Die Einordnung der Wassermoleküle bei den Komplexsalzen ist gleichfalls nur vermutungsweise vorzunehmen, indem man sie in die Lücken des Komplexes, dem wir die Koordinationszahl 4 oder 6 zuordnen, oder als Hydratwasser des außerhalb des Komplexes stehenden Kations stellt. An Hand des Komplexsalzes Theobromincalcium-Calciumnitrit[20]) (Vasoklin) soll die Bestimmung der Konstitution genauer geschildert werden.

I. Ermittlung der Zusammensetzung des Komplexsalzes.

Theobromincalcium und Calciumnitrit, in ungefähr molarem Verhältnis in Wasser gelöst, wurden im Vakuum zur Trockne gebracht. Nun extrahierte man längere Zeit im Soxleth-Apparat mit 90%igem Aethylalkohol. Die Zusammensetzung des Rückstandes ist aus Tabelle 1. A. a ersichtlich. Die gleiche Behandlung wurde noch zweimal durchgeführt. Die Analysen des jeweiligen Rückstandes (Tabelle 1. A. b und c) zeigen, daß sich ein Stoff gebildet hat, der mit hinreichender Genauigkeit einem Verhältnis von je einem Molekül

[20]) D.R.P. Nr. 548 373.

der Komponenten entspricht. Bei der nächsten Versuchsserie kam Calciumnitrit mit einem Ueberschuß von ungefähr 100 % zur Anwendung. Die weitere Bearbeitung erfolgte in der eben beschriebenen Weise. Die Analysen der Rückstände sind in Tabelle 1 unter B. a, b, c eingezeichnet. Schließlich wurde das mit 100%igem Ueberschuß an Calciumnitrit hergestellte Produkt mit 96%igem Aethylalkohol dreimal extrahiert. Analysen siehe Tabelle 1. C. a, b, c.

Tabelle 1.

	Extraktion a	Extraktion b	Extraktion c	Trockensubstanz zu c	Theorie
A. 1 Theobromincalcium	67,1%	67,2%	68 %	75,1%	75,2% Theobromincalcium
1 Calciumnitrit m. 90% Alkohol	23 %	23 %	22,7%	24,9%	24,8% Calciumintrit
B. 1 Theobromincalcium	61,2%	66 %	66,6%	74,5%	75,2% Theobromincalcium
2 Calciumnitrit m. 90% Alkohol	23,5%	22,5%	22,8%	25,5%	24,8% Calciumnitrit
C. 1 Theobromincalcium	70 %	67 %	67,1%	75,4%	75,2% Theobromincalcium
2 Calciumnitrit m. 96% Alkohol	21,6%	20,9%	21,9%	24,6%	24,8% Calciumnitrit

Reines Calciumnitrit wird im Soxlethapparat im Verlauf einer Stunde glatt, Theobromincalcium nur in Spuren gelöst. Läge ein Gemisch und keine Verbindung vor, so würde Theobromincalcium als Rückstand zurückbleiben. Wie die geschilderten Versuche zeigen, wird aber nur der Ueberschuß des Calciumnitrits, der das Verhältnis 75,2% Theobromincalcium : 24,8% Calciumnitrit überschreitet, durch Alkohol herausgelöst. Die zurückbleibende Verbindung entspricht der Formel $CaTh_2 \cdot Ca(NO_2)_2 \cdot 3\ H_2O$. Auch die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß man es mit einer Verbindung zu tun hat. Der neue Stoff bildet kleine, unregelmäßige Kristallaggregate. Läge ein Gemisch vor, so würde man die langen sternförmig angeordneten Nadeln von Theobromincalcium erkennen können.

II. Stabilität des Komplexsalzes.

Das Salz zerfällt bei gewöhnlicher Temperatur in wässriger Lösung wie folgt:

$$CaTh_2 \cdot Ca(NO_2)_2 \cdot 3\ H_2O \rightleftharpoons CaTh_2 + Ca(NO_2)_2 + 3\ H_2O$$

(Hier und im folgenden ist der Rest des Theobromins mit Th. abgekürzt.)

Nach dem Massenwirkungsgesetz ist:

$$\frac{[CaTh_2] \cdot [Ca(NO_2)_2]}{[CaTh_2 \cdot Ca(NO_2)_2 \cdot 3\ H_2O]} = K$$

(Streng genommen käme noch der Faktor $[H_2O]^3$ in den Zähler; dieser Faktor kann aber als konstant weggelassen werden.) Da bei gewöhnlicher Temperatur die Löslichkeit von Theobromincalcium in Wasser nur gering ist (nach Rousseau 1,3 %), so wird nach dem Zerfall die Lösung bald an Theobromincalcium gesättigt sein. Sofern durch Keimbildung die Uebersättigung an Theobromincalcium ausgeschlossen ist, scheidet sich Theobromincalcium aus und wird durch die obige Reaktion nachgebildet. Die Konzentration des Calciumnitrits steigt im Verlauf des Zerfalls bis zu einem dem Gleichgewicht entsprechenden Wert. Verdünnung verschiebt das Gleichgewicht von links nach rechts, indem die Konzentration an Calciumnitrit geringer wird. Die Konzentration von Theobromincalcium ist durch die Löslichkeit bedingt.

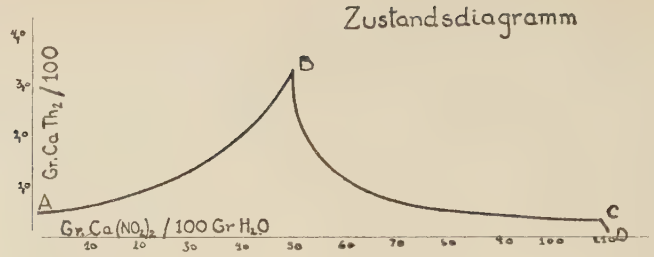
Zustandsdiagramm des Systems Theobromincalcium, Calciumnitrit, Wasser.

Wässerige Calciumnitritlösungen wurden solange mit Theobromincalcium versetzt, bis ein Bodenkörper entstand. Darauf ließ man unter öfterem Umschütteln 2 Tage stehen, impfte die Lösung zuerst mit einem Kristall des Komplexsalzes, damit kein Kristallisationsverzug des bei höherer Konzentration als Bodenkörper auftretenden Komplexsalzes stattfinden konnte und filtrierte nach wiederum 2 Tagen ab. Im Filtrat wurde das in Lösung gegangene Theobromincalcium bestimmt. Tabelle 2 und Figur A geben über die erhaltenen Ergebnisse Auskunft.

Tabelle 2.

gr $Ca(NO_2)_2 \cdot H_2O$ auf 100 g H_2O	gr Theobromincalcium auf 100 gr H_2O
0	0,45
5	0,46
10	0,58
20	0,81
30	1,22
40	1,9
50	3,2
55	1,52
60	1,01
70	0,63
110	0,18

Figur A.



Punkt A der Kurve gibt die Löslichkeit des Theobromincalciums in Wasser bei 16° an. Mit wachsender Konzentration des Calciumnitrits nimmt die Löslichkeit des Theobromincalciums zu und zwar in einer höheren Potenz als linear. Die Zunahme erfolgt etwa mit dem Quadrat der Konzentration an Calciumnitrit. Die erhöhte Löslichkeit ist nur durch Bildung einer löslichen Verbindung zu verstehen, da sonst das Calciumnitrit die Löslichkeit des Theobromincalciums herabsetzen müßte. Bei Punkt B zeigt die Löslichkeitskurve einen starken Knick, indem die bis dahin ansteigende Kurve plötzlich stark abfällt, ein Beweis für das Auftreten eines neuen Bodenkörpers, dessen Löslichkeit mit wachsender Konzentration an Calciumnitrit abnimmt. B ist der Umwandlungspunkt, an dem zwei Bodenkörper miteinander auftreten können. Von da ab (absteigende Kurve) ist nur noch das Komplexsalz als Bodenkörper vorhanden. Die Untersuchung der Bodenkörper ergab, daß bis zum Umwandlungspunkt B als Bodenkörper Theobromincalcium bestehen blieb. Bei höherer Konzentration tritt aber in der Tat ein Bodenkörper auf, der mit dem oben beschriebenen Komplexsalz identisch ist. Er ist leichtlöslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und hat die der Theorie entsprechende Zusammensetzung:

67,5 % Theobromincalcium
21,8 % Calciumnitrit

auf Trockensubstanz bezogen:

75,6 % Theobromincalcium
24,4 % Calciumnitrit.

Nach sechsstündiger Extraktion mit 96%igem Alkohol ändert sich die Zusammensetzung am Soxlethapparat nicht wesentlich:

65 % Theobromincalcium
21,1 % Calciumnitrit

auf Trockensubstanz bezogen:

75,4 % Theobromincalcium
24,6 % Calciumnitrit

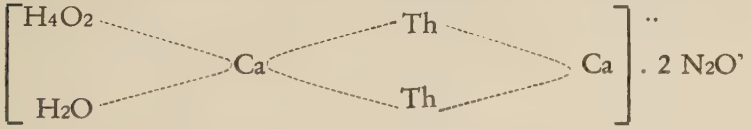
Theorie:

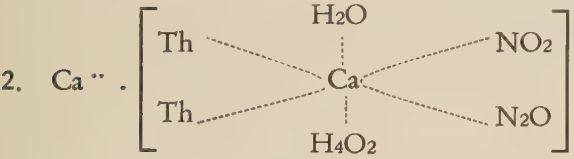
75,2 % Theobromincalcium
24,8 % Calciumnitrit.

Zur Vervollständigung der Betrachtung des Diagramms sei bemerkt, daß nach Sättigung der Lösung mit Calciumnitrit (Punkt C) längs CD das Calciumnitrit als Bodenkörper auftritt. Somit ist der Verbindungscharakter der neuen Komplexsalze nicht nur an Hand der Löslichkeitskurve, sondern auch durch das Auftreten einer stark ausgeprägten Unstetigkeit bei vorstehendem Versuch einwandfrei bewiesen.

III. Konstitution des Komplexsalzes.

Zwei Strukturformeln sollen zur Diskussion gestellt werden.

1. 

2. 

Für Formel 1 ist die Bildungsgleichung:

$$CaTh_2 + Ca^{\cdot\cdot} + 3\ H_2O \rightleftarrows [Ca(H_2O)_3 \cdot CaTh_2]^{\cdot\cdot}$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz ist:

$$\frac{[CaTh_2] \cdot [Ca^{\cdot\cdot}] \cdot [H_2O]^3}{[Ca^{\cdot\cdot} \cdot CaTh_2 \cdot 3\ H_2O]} = K$$

$[H_2O]^3$ und $[CaTh_2]$ sind konstant.

Daher:

$$[CaTh_2 \cdot Ca(H_2O)_3] = K \cdot [Ca^{\cdot\cdot}]$$

Dann müßte die Konzentration des Komplexsalzes und damit die Löslichkeit des Theobromincalciums linear mit der Konzentration an $Ca^{\cdot\cdot}$ zunehmen. Indessen ist die gefundene Kurve keine Gerade, die Formel 1 daher nicht möglich. Nimmt man Formel 2 als richtig an, so ergibt sich die Bildungsgleichung:

$$CaTh_2 + 2\ NO_2' = [Th_2 \cdot Ca(NO_2)_2]$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz ist:

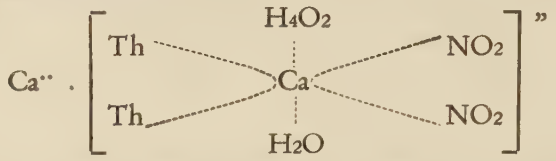
$$\frac{[CaTh_2 \cdot (NO_2')_2]}{[CaTh_2 \cdot [NO_2']^2} = K$$

oder

$$[CaTh_2 \cdot [NO_2')_2] = K \cdot [NO_2']^2$$

Die Löslichkeit müßte also etwa mit dem Quadrat der Calciumnitrit-Konzentration zunehmen. Da dies annähernd der Fall ist, so ist der Formel 2 der Vorzug zu geben. Nach dem Massenwirkungsgesetz müßte die Zunahme der Löslichkeit im Quadrat der Konzentration

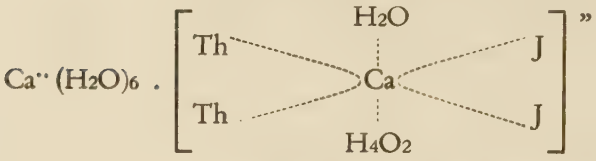
steigen. Dies ist, wie schon bemerkt, der Fall. Genaue Werte sind deshalb nicht zu erwarten, weil bei der theoretischen Betrachtung der unvollkommenen Dissoziation des Calciumnitrits nicht Rechnung getragen wurde. Auch sind die Lösungen zu konzentriert, als daß das Massenwirkungsgesetz genauere Geltung hätte. Mit seiner Anwendung ist auch nicht die rechnerische Erfassung der Kurve beabsichtigt, sondern es soll nur gezeigt werden, daß der zweiten Formulierung der Vorzug zu geben ist. Unter Heranziehung der Wernerschen Nomenklatur wäre also die Komplexverbindung wie folgt zu bezeichnen:



Neben dem Theobromincalcium-Calciumnitrit ließen sich Komplexsalze der eingangs erwähnten Art in größerer Zahl gewinnen. Sie enthalten Theobromincalcium und Theobrominstrontium bezw. Coffein und Erdalkalihalogenide und -rhodanide. Auf die Einzelheiten der Darstellung und auf die Eigenschaften der neuen Stoffe soll im experimentellen Teil näher eingegangen werden. Nachstehend gebe ich lediglich eine Zusammenstellung unter Heranziehung von Strukturformeln, wie sie als wahrscheinlich anzunehmen sind.

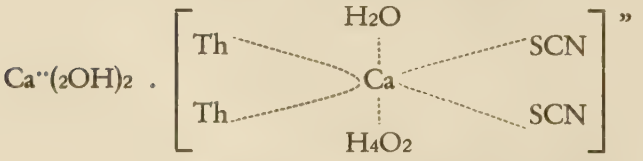
Theobromincalcium-Calciumjodid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot CaJ_2 \cdot 10\ H_2O$



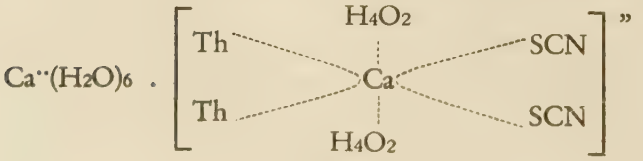
Theobromincalcium-Calciumrhodanid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot Ca(SCN)_2 \cdot 5\ H_2O$



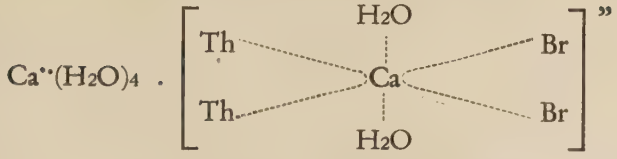
Theobromincalcium-Calciumrhodanid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot Ca(SCN)_2 \cdot 10\ H_2O$



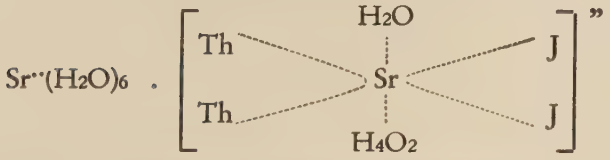
Theobromincalcium-Calciumbromid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot CaBr_2 \cdot 6\ H_2O$



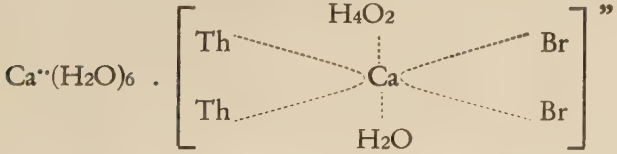
Theobrominstrontium-Strontiumjodid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Sr \cdot SrJ_2 \cdot 9\ H_2O$



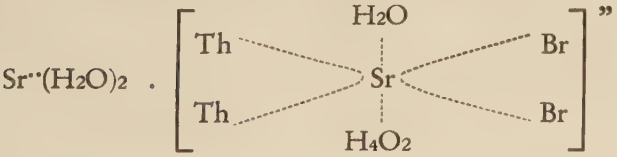
Theobromincalcium-Calciumbromid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot CaBr_2 \cdot 9\ H_2O$



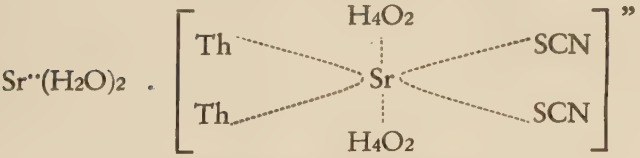
Theobrominstrontium-Strontiumbromid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Sr \cdot SrBr_2 \cdot 5\ H_2O$



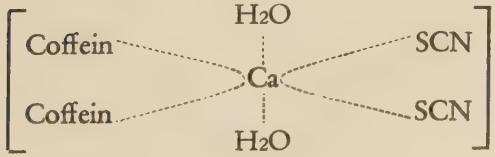
Theobrominstrontium-Strontiumrhodanid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Sr \cdot Sr(SCN)_2 \cdot 6\ H_2O$



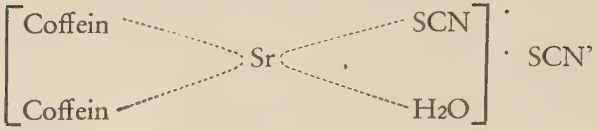
Coffein-Calciumrhodanid

$(C_8H_{11}O_2N_4)_2Ca(SCN)_2 \cdot 2\ H_2O$



Coffein-Strontiumrhodanid

$(C_8H_{11}O_2N_4)_2Sr(SCN)_2 \cdot H_2O$



Von den beschriebenen Komplexsalzen ist bisher vor allem das Theobromincalcium-Calciumnitrit (Vasoklin) genauer pharmakologisch und klinisch untersucht worden. Rothschild[21]) fand, daß eine durch chronische Ephedringaben am Kaninchen erzeugte Hypertonie mit Hilfe dieses Präparates gesenkt wurde. Nach Untersuchungen von G. Rössler[22]) kann es bei angiospastischen Zuständen wie Angina pectoris, Arteriosklerose (besonders Hirn- und Koronarsklerose), Hemikranie u. a. empfohlen werden. Es wirkt günstig auf das subjektive Befinden und senkt merkbar den erhöhten Blutdruck, falls keine schwereren anatomischen Veränderungen vorliegen. Nach Büttner[23]) und Mörler[23]) war der Einfluß auf die Wasserausscheidung im Organismus deutlich erkennbar. Jakobowitz[24]) hält Vasoklin für sehr geeignet zur Behandlung der Hypertonie und des angiospastischen Symptomenkomplexes.

[21]) Ztschr. f. experim. Medizin 78/412.
[22]) Medizin. Klinik 1932, Nr. 14.
[23]) Dissertation Mörler (Gießen) 1931. Münchner Medizin. Wochenschrift 1932, Nr. 30/1197.
[24]) Deutsche Medizin. Wochenschrift 1931, Nr. 33.

B. Komplexsalze des Pyramidons und Antipyrins.

Unter den Pyrazolonderivaten haben sich das Antipyrin und das Pyramidon trotz zahlreicher Versuche der Synthese ähnlicher Stoffe eine überragende Stellung bewahrt. Beide sind von guter antipyretischer und antineuralgischer Wirkung. Nicht ganz befriedigt ihre Anwendung zur Schmerzstillung, da hier die üblichen Dosen in manchen Fällen nicht ausreichen, eine Steigerung derselben aber erregende Wirkungen auf den motorischen Teil der Großhirnrinde auslöst. Zur Beseitigung derartiger Nebenwirkungen und zur Steigerung der analgetischen Wirkung hat man beide Stoffe mit anderen sedativ und analgetisch wirkenden Heilmitteln kombiniert. Ein Beispiel hierfür ist die schon in der Einleitung genannte Verbindung aus Pyramidon und Veronal (Veramon). Daneben haben sich noch viele andere Präparate ähnlicher Art bewährt, von denen ich hier nur nennen will:
Das Melubrin (Antipyrin + aminomethansulfonsaures Natrium)
Das Novalgin (Antipyrin + Methylaminomethansulfonsaures Natrium)
Das Trigemin (Pyramidon + Butylchloralhydrat)
Das Gardan (Pyramidon + Novalgin)
das Allional (Pyramidon + Isopropylallylbarbitursäure)
das Cibalgin (Pyramidon + Diallylbarbitursäure)
das Dormalgin (Pyramidon + Brompropenylisobutylbarbitursäure)
Von dieser Gruppe sind diejenigen Heilmittel verschieden, in denen Antipyrin und Pyramidon mit anorganischen Salzen, nämlich Erdalkalisalzen, kombiniert sind. Beschrieben wurden bisher Antipyrin-Calciumchlorid,[25]) Antipyrin-Calciumjodid[25]) und Pyramidon-Strontiumsulfosalizylat.[26]) Es war mir die Aufgabe gestellt, unter Verwendung geeigneter Erdalkalisalze ein umfangreicheres Versuchsmaterial für die pharmakologische Prüfung bereit zu stellen.

Wie schon früher erwähnt, kommen den Calcium- und Strontiumsalzen, insbesondere den Bromiden, gute analgetische und sedative Wirkungen zu, die sowohl dem erregenden Effekt der Pyrazolone entgegen arbeiten, als auch die analgetische und sedative Wirkung steigern können. Die Rhodanide, Jodide und Nitrite sind als gefässerweiternde und tonussenkende Arzneimittel bekannt. Eine Kombination von Pyrazolonderivaten mit den Erdalkalijodiden, — rhodaniden und -nitriten ließ daher eine Vereinigung der analgetischen Wirkung von Antipyrin, Pyramidon, Calcium und Strontium mit der blutdrucksenkenden und gefäßerweiternden Wirkung der Jodide, Nitrite und Rhodanide erwarten. Somit wäre es lohnend, die

[25]) Journ. Amer. Pharmac. Assoc. 18/784 — 89.
[26]) Ach. f. experiment. Pharmakologie u. Pathologie 168/206 — 16.

Anwendung derartiger Stoffe bei Migräne, arteriosklerotischen Erkrankungen und peripheren Gefäßspasmen zu erproben.

Von besonderem Interesse erschien die Frage, welche Abwandlungen die therapeutische Wirkung erfuhr, wenn es gelang, die erwähnten Ausgangsmaterialien in Form einheitlicher Komplexsalze zu vereinigen. Zeigten sich hier die gleichen Effekte wie bei einem Gemisch der Komponenten? Bedingt ein chemischer Komplex mit neuen physikalischen Eigenschaften eine wesentliche Veränderung im Verhalten im Organismus? Können wir bei einem langsamen Zerfall des Komplexes, nachdem er zur Resorption gelangt ist, eine protrahierte Wirkung erwarten? Oder wird, wenn der neue Komplex leichter löslich ist als die Ausgangsmaterialien, umgekehrt ein schnelleres Einsetzen und Abklingen des pharmakologischen Bildes zu beobachten sein?

Die nachstehend beschriebenen Versuche zeigten, daß es gelingt, wohldefinierte und in Wasser leicht lösliche Komplexsalze von Antipyrin und Pyramidon mit Erdalkalisalzen zu erlangen. Nebenher studierte ich die Komplexbildung von Pyramidon mit Ammoniumrhodanid und Natriumrhodanid.

Allgemein gelang die Herstellung der Komplexsalze des Antipyrins und Pyramidons durch Eindampfen der Komponenten in wässeriger Lösung im Vakuum auf dem Wasserbad oder über konzentrierter Schwefelsäure. In anderen Fällen wurden die Komponenten in Wasser oder organischen Lösungsmitteln heiß gelöst und in der Kälte zum Auskristallisieren gebracht. Sehr oft ließen sich die Komplexsalze aus Wasser umkristallisieren. Bei einigen Pyramidonkomplexsalzen schied sich aber beim Umkristallisieren aus Wasser reines Pyramidon ab. In diesen Fällen konnte man das Komplexsalz nur gewinnen, indem man bei der Darstellung aus wässeriger Lösung das Erdalkalisalz im Ueberschuß anwandte. Die Komplexsalze sind in Wasser und vielen organischen Lösungsmitteln löslich, in einigen organischen Lösungsmitteln unlöslich oder werden durch sie zersetzt. In wässerigen Lösungen stellt sich ein Gleichgewicht zwischen den Bestandteilen des Komplexsalzes und den Ausgangsmaterialien ein. Infolgedessen lassen sich sämtliche analytischen Reaktionen der Komponenten auch bei den Komplexsalzen durchführen. Das Dissoziationsgleichgewicht liegt in einigen Fällen so, daß in sehr konzentrierten Lösungen die Menge des nicht komplex gebundenen Pyramidons dessen Löslichkeit überschreitet. Infolgedessen kristallisiert es aus und der erwähnte Zerfall in Pyramidon und anorganisches Salz tritt ein. Durch überschüssiges anorganisches Salz wird das Gleichgewicht wieder zu Gunsten der Komplexbildung verschoben und das Auskristallisieren des Pyramidons verhindert.

Antipyrin hat die größte Neigung zur Komplexbildung und ist zudem in Wasser leicht löslich. So gelingt es z. B., Calciumchlorid, Calciumnitrit und Strontiumbromid mit Antipyrin zu bisher noch nicht bekannten Komplexsalzen zu vereinigen. Bei Pyramidon dagegen ist eine Komplexbildung mit Calciumchlorid, Calciumnitrit und Strontiumbromid nicht möglich, fernerhin zerfällt seine Komplexver-

bindung mit Calciumbromid in stark konzentrierter wässeriger Lösung leicht in ihre Komponenten.

Es fragte sich nun, welche Strukturformel man den Komplexsalzen zuschreiben muß. Zweifellos nimmt das Erdalkaliion die Stelle des Zentralatoms ein, um das sich ein oder zwei Anionen des Erdalkalisalzes und die Pyrazolone gruppieren. Um die Bildung von Komplexen nachzuweisen, bestimmte man die Leitfähigkeit an dem Beispiele der Verbindung Pyramidon-Calciumrhodanid. Sie gelangte in verschiedenen Konzentrationen in wässeriger Lösung zur Untersuchung, während Calciumrhodanidlösungen und reine Pyramidonlösungen zum Vergleich herangezogen wurden. Die Leitfähigkeit einer 2,5 %igen Pyramidonlösung war unendlich klein.

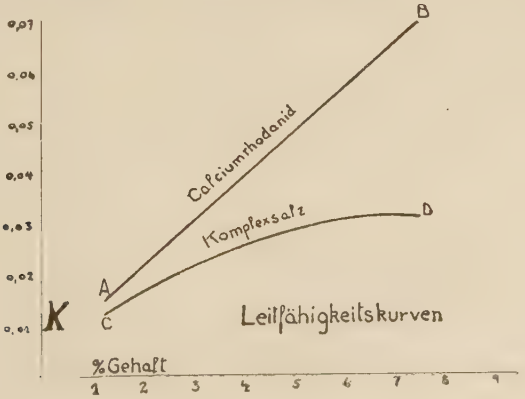
Tabelle 3.

% Gehalt	Molarität	Leitfähigkeit
Calciumrhodanidlösung.		
7,5	0,408	0,0690
5,0	0,3205	0,0478
2,5	0,1603	0,0260
1,25	0,0801	0,0152
Pyramidon-Calciumrhodanidlösung		
7,5	0,408	0,0308
5,0	0,3205	0,0288
2,5	0,1603	0,0192
1,25	0,0801	0,0121

(Der Prozentgehalt und die Molarität bei den Pyramidon-Calciumrhodanidlösungen ist auf Calciumrhodanid bezogen).

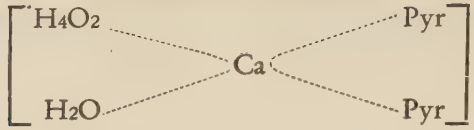
Zur graphischen Darstellung werden Prozentgehalt und Leitfähigkeitswerte in einem Koordinatensystem eingetragen (Figur b). Die Kurve AB ist die Leitfähigkeitskurve von Calciumrhodanidlösung verschiedener Konzentration, die Kurve CD die Leitfähigkeitskurve von Komplexsalzlösungen verschiedener Konzentration. Wie man aus der Tabelle 3 und der Figur b ersieht, ist die Leitfähigkeit der Komplexsalzlösung bedeutend geringer als die der Calciumrhodanidlösung, bei den konzentrierten Lösungen etwa halb so groß.

Figur B.



Zur Diskussion standen nun folgende Strukturformeln:

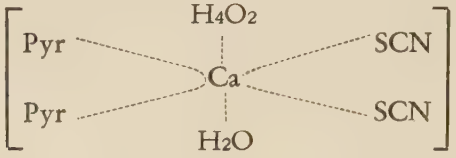
1.



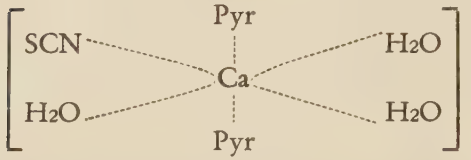
. 2 SCN'

(Pyr bedeutet den Pyramidonrest.)

2.

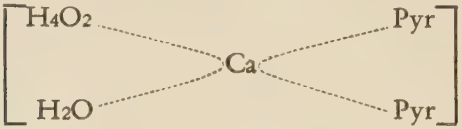


3.



. SCN'

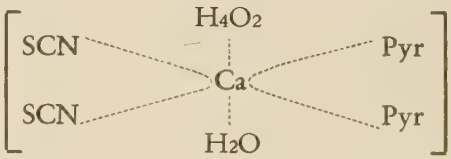
Wenn man Formel 1 annimmt, so bleibt die Zahl der Ionen die gleiche. Es wäre also bei dieser Struktur anzunehmen, daß die Leitfähigkeit ebenso groß bleibt wie bei der reinen Calciumrhodanidlösung. Die Leitfähigkeit des Komplexsalzes ist aber nur halb so groß wie die von Calciumrhodanid. Infolgedessen ist Formel 1 wenig wahrscheinlich. Man könnte an Hand dieser Strukturformel die Veränderung der Leitfähigkeit höchstens damit erklären, daß das Komplexsalz nur zu einem Teil in seine Ionen:



und 2 SCN' zerfallen ist.

Gemäß:

$$Ca^{\cdot\cdot} + 2\ Pyr + 3\ H_2O \rightleftharpoons$$



gilt nach dem Massenwirkungsgesetz:

$$\frac{[Ca^{\cdot\cdot}] \cdot [Pyr]^2}{[Ca \cdot Pyr_2]} = K$$

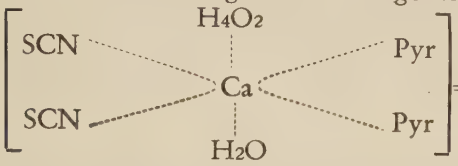
(Da die Konzentration des Wassers in der Lösung als konstant anzusehen ist, geht sie in die Gleichung nicht ein.)

oder:

$$[Ca \cdot Pyr_2] = \frac{1}{K} \cdot [Ca^{\cdot\cdot}] \cdot [Pyr]^2$$

Die Konzentration des Anions spielt hierbei keine Rolle. Es wäre daher für die Bildung des Komplexes auch gleichgültig, welcher Art das Anion ist, da es in der Gleichung nicht enthalten ist. Nach unseren Versuchen ist die Art des Anions aber sehr wesentlich. So

lassen sich z. B. Komplexsalze des Pyramidons mit Calciumchlorid, Calciumnitrit und Strontiumbromid nicht herstellen, während Komplexbildungen mit Rhodaniden und Jodiden möglich sind. Infolgedessen widerspricht Formel 1 den experimentellen Tatsachen. Formel 2 entspricht einem Neutralkomplex, dem keine Leitfähigkeit zukäme. Wenn aber nach den Messungen die Komplexsalzlösung doch eine Leitfähigkeit besitzt (die immerhin der Hälfte der Leitfähigkeit des Calciumrhodanids entspricht), müßte das Komplexsalz etwa zur Hälfte in seine Komponenten zerfallen sein. Nach Formel 2 besteht folgendes Gleichgewicht:



$$= 2\ Pyr + Ca(SCN)_2 + 3\,H_2O.$$

Das würde aber bedeuten, daß bei der konzentriertesten Lösung des Komplexsalzes, (welche 22,5 % Pyramidon, entsprechend 7,5 % Calciumrhodanid, enthält), etwa die Hälfte des Pyramidons, also 11,3 % als freies Pyramidon vorhanden wären. Da jedoch die Löslichkeit des Pyramidons in Wasser nur ungefähr 5 % beträgt, so könnte eine 11,3 %ige Pyramidonlösung nicht beständig sein, sondern das Pyramidon würde auskristallisieren. Formel 2 ist daher ebenfalls zu verwerfen. Nach Formel 3 nimmt die Zahl der Ionen um die Hälfte ab; aus der Formel erklärt sich also ohne weiteres die Abnahme der Leitfähigkeit etwa um die Hälfte. Die Reaktionsgleichung für Formel 3 lautet:

$$Ca^{\cdot\cdot} + 2\ Pyr + SCN' = [SCN \cdot Ca' \cdot Pyr_2]$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz ist:

$$\frac{[Ca^{\cdot\cdot}] \cdot [SCN'] \cdot [Pyr]^2}{[SCN' \cdot Ca^{\cdot\cdot} \cdot [Pyr^2]} = K$$

oder:

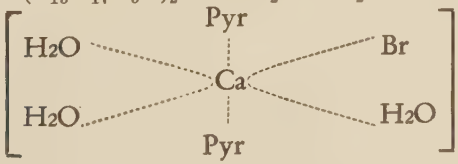
$$[SCN' \cdot Ca^{\cdot\cdot} \cdot Pyr_2] = \frac{1}{K} \cdot [Ca^{\cdot\cdot}] \cdot [SCN'] \,.\, [Pyr^2]$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß für die Komplexbildung die Art und Konzentration des Anions von Wichtigkeit ist, in Uebereinstimmung mit den experimentellen Tatsachen. Man darf daher dem Komplexsalz Pyramidon-Calciumrhodanid die Strukturformel 3 zuschreiben.

Weiterhin wurden noch verschiedene Komplexsalze hergestellt, deren Strukturformeln nachstehend folgen:

Pyramidon-Calciumbromid

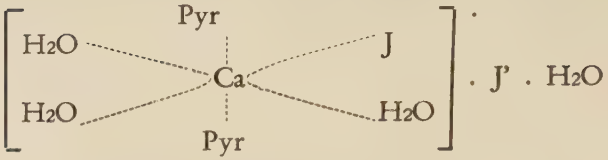
$$(C_{13}H_{17}N_3O)_2 \cdot CaBr_2 \cdot 4\ H_2O \cdot Br' \cdot H_2O$$



$$. Br' . H_2O$$

Pyramidon-Calciumjodid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2 \cdot CaJ_2 \cdot 4\ H_2O$

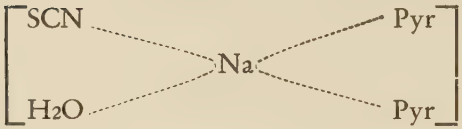


Pyramidon-Ammoniumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O) \cdot NH_4SCN$

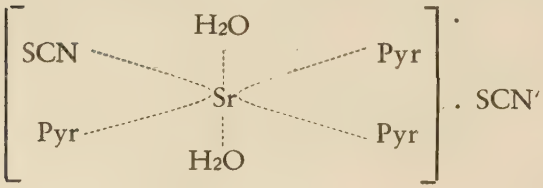
Pyramidon-Natriumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2 \cdot NaSCN \cdot H_2O$



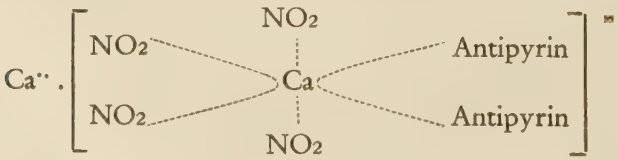
Pyramidon-Strontiumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_3 \cdot Sr(SCN)_2 \cdot 2\ H_2O$



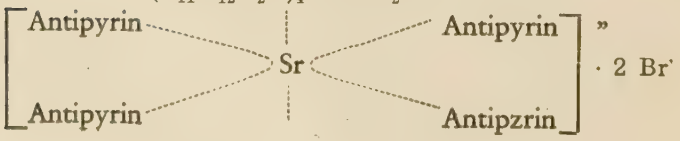
Antipyrin-Calciumnitrit

$(C_{11}H_{12}N_2O) \cdot Ca\ (NO_2)_2$



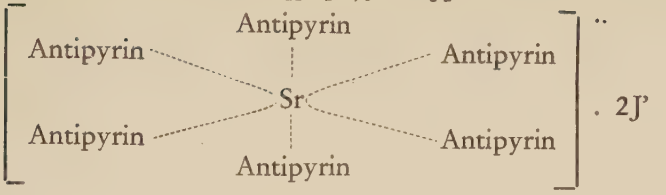
Antipyrin-Strontiumbromid

$(C_{11}H_{12}N_2O)_4 \cdot SrBr_2$



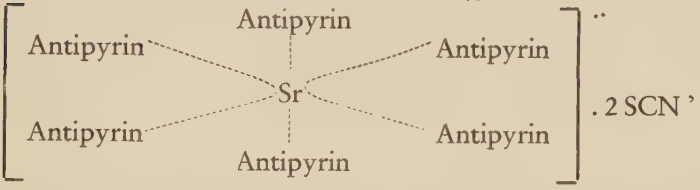
Antipyrin-Strontiumjodid

$(C_{11}H_{12}N_2O)_6 \cdot SrJ_2$



Antipyrin-Strontiumrhodanid

$(C_{11}H_{12}N_2O)_6 \cdot Sr(SCN)_2$



Ein Teil der beschriebenen Pyramidon- und Antipyrinverbindungen wurde im hiesigen Pharmakologischen Institut unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Freund einer pharmakologischen Prüfung unterzogen. Nach Brinkmann[27]) bedeutet die Verwendung des Pyramidon-Calciumrhodanids insofern einen Fortschritt, als zur Auslösung des analgetischen Effekts die Menge des Pyramidons um ein Viertel herabgesetzt werden konnte, während die toxische Dosis geringer war. Die sogenannte „therapeutische Breite" betrug das Doppelte von derjenigen des Pyramidons. Pyramidon-Calciumbromid, Pyramidon-Calciumjodid und Pyramidon-Calciumrhodanid zeigten eine Verbesserung der antipyretischen Wirkung bei intravenöser und subkutaner Applikation. Wittmann[28]) fand bei der Untersuchung von Pyramidon-Ammoniumrhodanid, Pyramidon-Natritriumrhodanid und Pyramidon-Strontiumrhodanid, daß die analgetische und temperaturherabsetzende Wirkung verstärkt war, woraus sich eine Verbesserung der therapeutischen Breite, bezogen auf den Pyramidongehalt, ergibt. Die stärkste Verbesserung liegt aber bei Pyramidon-Ammoniumrhodanid, bei dem die therapeutische Breite für Analgesie und Temperaturherabsetzung größer ist, als seinem Pyramidongehalt entspricht, und zwar bei gleicher Toxizität, während die Erregung der Atmung deutlich verstärkt ist. In wieweit sich diese Tierversuche bei der praktischen Anwendung der Präparate bestätigen, muß die klinische Prüfung zeigen.

---

[27]) Dissertation Brinkmann, Münster (Pharmakologisches Inst.).
[28]) Dissertation Wittmann, Münster (Pharmakologisches Inst.) 1933.

Experimenteller Teil.

Theobromincalcium-Calciumnitrit.

$(C_7H_8O_2N_4)_2Ca \cdot Ca(NO_2) \cdot 3\ H_2O$.

15,2 gr 66 %iges Theobromincalcium[29]) werden mit 5 gr. $Ca(NO_2)_2 \cdot H_2O$ und 30 ccm Wasser heiß gelöst und im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Das erhaltene mikrokristalline Pulver ist leicht löslich in Wasser.

Analyse:

65 % Theobromincalcium
23 % Calciumnitrit,

auf Trockensubstanz umgerechnet:

73,9 % Theobromincalcium
26,1 % Calciumnitrit;

berechnet:

75,2 % Theobromincalcium
24,8 % Calciumnitrit.

Das Produkt wurde zur Entfernung des überschüssigen Calciumnitrits mehrmals mit 96 %igem Alkohol am Soxleth-Apparat extrahiert und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

68 % Theobromincalcium
22,6 % Calciumnitrit,

auf Trockensubstanz:

75,1 % Theobromincalcium
24,9 % Calciumntrit.

Der Kristallwassergehalt wurde aus dem Gewichtsverlust des im Vakuum über Calciumchlorid bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Komplexsalzes beim Erhitzen auf 150 — 160° im Wasserstoffstrom bestimmt. Er betrug 9,5 % Wasser, entsprechend 3 Molekülen Kristallwasser.

Das Komplexsalz ist leicht löslich in Wasser, nahezu unlöslich in organischen Lösungsmitteln, wenig hygroskopisch und gegen Kohlendioxyd empfindlich.

Die Herstellung von Theobromincalcium-Calciumnitrit geschah auch in anderer Weise.

15 gr. 66 %iges Theobromincalcium werden in eine Lösung von 25 gr. Calciumnitrit in 35 gr Wasser eingetragen und durch Rühren gelöst. Man läßt über Nacht stehen, saugt den entstandenen Kristallbrei ab und trocknet auf einem Tonteller, anschließend im Vakuum über Calciumchlorid. Das mikrokristalline Pulver wird, wie oben

[29]) C. r. de l'Acad. des scientes. 160/363 — 65.

beschrieben, mehrmals mit Alkohol extrahiert und analysiert. Es ergab sich, daß es mit dem im Vakuum hergestellten Komplexsalz identisch war.

Da die bei vorstehenden und nachfolgenden Bestimmungen angewandten Analysenmethoden von der in der Literatur beschriebenen Arbeitsweise abweichen, sollen sie nachfolgend beschrieben werden.

Zur Bestimmung des Nitrits werden 0,1 gr Substanz (genau gewogen) in 50 ccm Wasser gelöst. Darauf fällt man mit überschüssigem Silbernitrat das Theobrominsilber aus, füllt auf 200 ccm mit Wasser auf, schüttelt kräftig um und filtriert. In einem aliquoten Teil des Filtrats bestimmt man das Nitrit nach Kolthoff.[30]) Die Analyse des Theobromins erfolgt in allen Fällen nach Boie.[31]) Bei den übrigen Theobromin- und Coffeinkomplexsalzen bestimmt man das Calcium- und Strontiumhalogenid und -rhodanid nach Volhardt.[32]) Zur Analyse des Coffeins dient die Methode von Wallrabe.[33]) Der Wassergehalt läßt sich in dem über Calciumchlorid im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Theobrominkomplexsalzen aus dem Gewichtsverlust, der beim Erhitzen auf 150 — 160° im Wasserstoffstrom bei einer Dauer von 1 — 2 Stunden eintritt, errechnen. Bei den beiden Coffein-Erdalkalirhodanidsalzen erhält man den Wassergehalt aus der Differenz auf 100 % durch Bestimmung des Kohlenstoffgehaltes (abzüglich des zum Rhodanid gehörenden Kohlenstoffes), des Coffeins und des Calcium- und Strontiumrhodanids.

Theobromincalcium-Calciumjodid.

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot CaJ_2 \cdot 10\ H_2O$

15,2 gr 66 %iges Theobromincalcium und 27 ccm einer 28 %igen Calciumjodidlösung löst man in der Wärme mit 35 ccm Wasser, fitriert und dampft im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Erhalten wird ein kristallines Pulver, das leicht in Wasser löslich ist.

Analyse:
45 % Theobromincalcium
34 % Calciumjodid,

auf Trockensubstanz gerechnet:
57 % Theobromincalcium
43 % Calciumjodid,

berechnet:
57,5 % Theobromincalcium
42,5 % Calciumjodid.

Um den geringen Ueberschuß an Calciumjodid herauszulösen, digeriert man 10 Minuten mit Essigester unter kräftigem Zerreiben, saugt ab, trocknet und analysiert:

---

[30]) Kolthoff, Maßanalyse II. 292.
[31]) Pharm. Ztg. 75/968 (1930).
[32]) Ztschr. f. analyt. Chem. 56/567.
[33]) Apotheker-Ztg. 46/342 (1931).

45,5 % Theobromincalcium
33,7 % Calciumjodid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

57,6 % Theobromincalcium
42,4 % Calciumjodid.

In der bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Verbindung beträgt der Wassergehalt 20,8 %, entsprechend 10 Molekülen Kristallwasser. Theobromincalcium-Caciumjodid ist in Wasser und Aethylalkohol leicht löslich, unlöslich in nahezu allen organischen Lösungsmitteln, wenig hygroskopisch. Das gleiche Produkt erhält man durch Lösen von Theobromincalcium in konzentrierter Calciumjodidlösung, wobei das Komplexsalz nach einiger Zeit auskristallisiert. In 10 ccm einer 30 %igen Calciumjodidlösung bringt man unter Erwärmung 7,5 gr 66 %iges Theobromincalcium zur Lösung. Beim Erkalten scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Trocknen folgende Analyse ergaben:

44,0 % Theobromincalcium
35,5 % Calciumjodid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

55,3 % Theobromincalcium
44,7 % Calciumjodid.

Das Komplexsalz wird mehrmals mit Essigester digeriert und analysiert. Es zeigte sich, daß die Verbindung mit der durch Eindampfen im Vakuum hergestellten Verbindung identisch war.

Theobromincalcium-Calciumrhodanid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Ca \cdot Ca(SCN)_2 \cdot 5\ H_2O$

14 gr Theobromincalcium (70 %ig) und 6 gr Calciumrhodanid · 3 H_2O werden in 15 ccm Wasser heiß gelöst und im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft.

Analyse:

60 % Theobromincalcium
26 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

69,8 % Theobromincalcium
30,2 % Calciumrhodanid.

Theorie:

71,9 % Theobromincalcium
28,1 % Calciumrhodanid.

Das Produkt wird 10 Minuten mit Essigester digeriert.

Analyse:

61,7 % Theobromincalcium
24,3 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

71,8 % Theobromincalcium
28,2 % Calciumrhodanid.

Nach mehrfachem Digerieren mit Essigester bleibt die Analyse konstant. Der Kristallwassergehalt beträgt 13,9 % Wasser, entsprechend 5 Molekülen Kristallwasser. Theobromincalcium-Calciumrhodanid ist leicht löslich in Wasser und Aethylalkohol, unlöslich in fast allen organischen Lösungsmitteln. Durch Lösen von Theobromincalcium in konzentrierter Calciumrhodanidlösung und Auskristallisieren lassen erhält man die Verbindung im gleichen molaren Verhältnis, nur mit doppeltem Kristallwassergehalt. 8,6 gr 70 %iges Theobromincalcium löst man mit 26 gr Calciumrhodanid · 3 H_2O in 14 gr Wasser und stellt zum Auskristallisieren beiseite. Es fällt ein kristallines Pulver aus, das leicht löslich in Wasser ist.

Analyse:

51 % Theobromincalcium
25 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

67,1 % Theobromincalcium
32,9 % Calciumrhodanid.

Theorie:

71,9 % Theobromincalcium
28,1 % Calciumrhodanid.

Nach mehrmaligem Digerieren bleibt ein Stoff zurück, der aus 71,7 % Theobromincalcium und 28,2 % Calciumrhodanid besteht (auf Trockensubstanz berechnet), also dem Vakuumpräparat gleich ist. Sein Wassergehalt ist 23,8 %, entsprechend 10 Molekülen Kristallwasser. Es treten also zwei Hydrate auf. Das mit 5 Molekülen Wasser entsteht bei höherer Temperatur, während das mit 10 Molekülen bei gewöhnlicher Temperatur ensteht. Beim Entwässern über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum verliert das Komplexsalz mit 10 Molekülen Wasser im Lauf von 3 Tagen 5 Moleküle, bleibt aber dann konstant.

Theobromincalcium-Calciumbromid

$(C_7H_8O_2N_4)_2Ca \cdot CaBr_2 \cdot 6\ H_2O$

7,1 gr 70 %iges Theobromincalcium und 4 gr Calciumbromid bringt man in 30 ccm Wasser warm zur Lösung, filtriert ab und dampft im Vakuum zur Trockne. Man erhält ein weißes Pulver, das in Wasser leicht löslich ist.

Analyse:

50,6 % Theobromincalcium
27 % Calciumbromid,

auf Trockensubstanz berechnet:

65,5 % Theobromincalcium
34,5 % Calciumbromid;

berechnet:

66,7 % Theobromincalcium
33,3 % Calciumbromid.

Man digeriert 10 Minuten lang kräftig mit Aceton.

Analyse:

53,0 % Theobromincalcium
26,8 % Calciumbromid,

auf Trockensubstanz berechnet:

66,4 % Theobromincalcium
33,6 % Calciumbromid.

Nach nochmaligem Digerieren blieb die Analyse konstant. Das Komplexsalz enthält 15 % Wasser, entsprechend 6 Molekülen Wasser, ist in Wasser und Aethylalkohol leicht löslich, in nahezu allen organischen Lösungsmitteln unlöslich und nur wenig hygroskopisch. Das gleiche Komplexsalz, aber mit 9 Molekülen Wasser erhält man durch Lösen von Theobromincalcium in konzentrierter Calciumbromidlösung, wobei das Komplexsalz mit 9 Molekülen Wasser ausfällt. 15 gr Calciumbromid werden mit 7,1 gr Theobromincalcium in 15 ccm Wasser gelöst und zum Auskristallisieren beiseite gestellt.

Analyse:

46,2 % Theobromincalcium
30,8 % Calciumbromid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

62,6 % Theobromincalcium
37,4 % Calciumbromid.

Theorie:

66,7 % Theobromincalcium
33,3 % Calciumbromid.

Nach nochmaligem Digerieren mit Aceton bleibt Theobromincalcium-Calciumbromid · 9 H_2O zurück.

Theobrominstrontium-Strontiumjodid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Sr \cdot SrJ_2 \cdot 9\ H_2O$

13 gr 77 %iges Theobrominstrontium und 12 gr Strontiumjodid · 6 H_2O werden in 50 ccm Wasser heiß gelöst und im Vakuum zur Trockne verdampft.

Analyse:

41,5 % Theobrominstrontium
36,5 % Strontiumjodid,

auf Trockensubstanz berechnet:

53,2 % Theobrominstrontium
46,8 % Strontiumjodid.

Theorie:

56,7 % Theobrominstrontium
43,3 % Strontiumjodid.

Man digeriert 10 Minuten mit Aceton.

Analyse:

44,5 % Theobrominstrontium
34,5 % Strontiumjodid,

auf Trockensubstanz berechnet:

56,3 % Theobrominstrontium
43,7 % Strontiumjodid.

Nach nochmaliger Digestion bleibt die Analyse gleich. Der Kristallwassergehalt beträgt 17% Wasser, entsprechend 9 Molekülen Wasser. Theobrominstrontium-Strontiumjodid ist löslich in Wasser und Aethylalkohol, unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Das gleiche Produkt erhält man durch Lösen von Theobrominstrontium in einer konzentrierten Strontiumjodidlösung, wobei das Komplexsalz auskristallisiert. 7,1 gr Theobrominstrontium bringt man mit 15 gr Strontiumjodid und 20 ccm Wasser zur Lösung und läßt Auskristallisieren. Das in kleinen Kristallen ausfallende Komplexsalz ist nach wiederholter Behandlung mit Aceton dem im Vakuum hergestellten Komplexsalz identisch.

Theobrominstrontium-Strontiumbromid

$C_7H_7O_2N_4S_2Sr \cdot SrBr_2 \cdot 5\ H_2O$

6,5 gr 77%iges Theobrominstrontium und 4,8 gr Strontiumbromid · 6 H_2O werden unter Erwärmen in 30 ccm Wasser gelöst und im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft.

Analyse:

48,4 % Theobrominstrontium
36,6 % Strontiumbromid,

auf Trockensubstanz berechnet:

57 % Theobrominstrontium
43 % Strontiumbromid.

Theorie:

64,3 % Theobrominstrontium
35,7 % Strontiumbromid.

Der Stoff wird mehrere Stunden in Isopropylalkohol am Soxleth-Apparat extrahiert.

Analyse:

56,4 % Theobrominstrontium
31,6 % Strontiumbromid,

auf Trockensubstanz berechnet:

64 % Theobrominstrontium
36 % Strontiumbromid.

Nach nochmaliger Extraktion blieb das Komplexsalz im konstanten Verhältnis. Theobrominstrontium - Strontiumbromid ist löslich in Wasser und Aethylalkohol, unlöslich in nahezu allen organischen Lösungsmitteln. Der Kristallwassergehalt beträgt 11,5 % Wasser, entsprechend 5 Molekülen. Versuche, Theobrominstrontium-Strontiumbromid aus konzentrierter Strontiumbromidlösung herzustellen, mißlangen. Es fiel ein Gemisch der Komponenten aus, aus dem sich beim Extrahieren das Strontiumbromid nahezu vollständig herauslöste.

Theobrominstrontium-Strontiumrhodanid

$(C_7H_7O_2N_4)_2Sr \cdot Sr(SCN)_2 \cdot 6\ H_2O$

6,5 gr 77%iges Theobrominstrontium löst man mit 11,5 ccm einer ungefähr 24%igen Strontiumrhodanidlösung in 20 ccm Wasser und dampft im Vakuum zur Trockne.

Analyse:

50 % Theobrominstrontium
33 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

60,3 % Theobrominstrontium
39,7 % Strontiumrhodanid;

theoretischer Wert:

68,8 % Theobrominstrontium
31,2 % Strontiumrhodanid.

Das Produkt wird mit Isopropylalkohol kräftig digeriert.

Analyse:

58 % Theobrominstrontium
26,5 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

68,6 % Theobrominstrontium
31,4 % Strontiumrhodanid.

Nach nochmaligem Behandeln mit Isopropylalkohol blieb die Analyse die gleiche. Der Kristallwassergehalt beträgt 14 %, entsprechend 6 Molekülen Wasser. Theobrominstrontium-Strontiumrhodanid ist löslich in Wasser und Aethylalkohol, unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Das gleiche Produkt erhält man aus konzentrierten Strontiumrhodanidlösungen. 7,1 gr 77%iges Theobrominstrontium werden in 30 ccm einer ungefähr 30%igen Strontiumrhodanidlösung unter Erwärmen zur Lösung gebracht und zum Auskristallisieren beiseite gestellt. Das erhaltene mikrokristalline Pulver ist leicht löslich in Wasser und Aethylalkohol, und ist nach mehrmaligem Digerieren mit Isopropylalkohol mit dem im Vakuum hergestellten Komplexsalz identisch.

Coffein-Calciumrhodanid

$(C_8H_{12}O_2N_4)_2 \cdot Ca(SCN)_2 \cdot 2\ H_2O$

Zu einer Lösung von 25 gr Calciumrhodanid · 3 H_2O in 30 ccm Wasser gibt man unter schwachem Erwärmen 20 gr Coffein. Aus der Lösung kristallisieren weiße, nadelförmige Kristalle, die leicht in Wasser löslich sind.

Analyse:

55,3 % Coffein
29,0 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

65,6 % Coffein
34,4 % Calciumrhodanid.

Theorie:

71,3 % Coffein
28,7 % Calciumrhodanid.

Man digeriert 15 Minuten mit Essigester.

Analyse:

63,2 % Coffein
26,1 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

70,8 % Coffein
29,2 % Calciumrhodanid.

Nach nochmaligem Digerieren und Trocknen bleibt die Analyse konstant. Der Kohlenstoffgehalt des bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über Calciumchlorid getrockneten Komplexsalzes beträgt

37,37 % C
—4,0 % C für $Ca(SCN)_2$
33,37 % C = 67,34 % Coffein
26,6 % Calciumrhodanid
93,94 %
6,06 % Wasser.

Dieser Wassergehalt entspricht 2 Molekülen Kristallwasser. Coffeincalciumrhodanid ist leicht löslich in Wasser, Isopropylalkohol, Aethylalkohol, unlöslich in Essigester, Chloroform, Benzol. Das gleiche Produkt erhält man beim Eindampfen im richtigen Verhältnis im Vakuum und nachfolgendem Digerieren mit Essigester.

Coffein-Strontiumrhodanid

$(C_8H_{11}O_2N_4)_2 \cdot Sr(SCN)_2 \cdot H_2O$

Man löst 15 gr Coffein in 30 ccm einer 95 vol. %igen Strontiumrhodanidlösung und 10 ccm Wasser und läßt in der Kälte auskristallisieren.

Analyse:

52,2 % Coffein
36,9 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

58,5 % Coffein
41,5 % Strontiumrhodanid.

Theorie:

65,6 % Coffein
34,4 % Strontiumrhodanid.

Es wird mit Isopropylalkohol kräftig digeriert.

Analyse:

63,0 % Coffein
32,7 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

65,8 % Coffein
34,2 % Strontiumrhodanid.

Nach nochmaliger Digestion mit Isopropylalkohol bleibt das Komplexsalz im konstanten Verhältnis. Der Kohlenstoffgehalt des gewichtskonstanten Produktes beträgt:

35,46 % C
— 3,8 % C $Sr(SCN)_2$
31,66 % C = 64 % Coffein
32,7 % Strontiumrhodanid
96,7 %
3,3 % Wasser, entsprechend 1 Molekül Kristallwasser.

Coffein-Strontiumrhodanid ist löslich in Wasser, Aethylalkohol, Isopropylalkohol, unlöslich in Essigester, Benzol, Chloroform. Das gleiche Komplexsalz erhält man beim Eindampfen der wässerigen Lösung der Komponenten im Vakuum und mehrmaligem Digerieren mit Isopropylalkohol.

Pyramidon-Calciumrhodanid

$(C_{12}H_{17}N_3O)_2 \cdot Ca(SCN)_2 \cdot 3\ H_2O$

6 gr gepulvertes Pyramidon werden mit 15 ccm einer 50 — 60%igen Calciumrhodanidlösung gelöst. Nach längerem Stehen scheiden sich schöne weiße Kristalle aus, die leicht löslich in Wasser sind.

Analyse:
58,0 % Pyramidon
25,9 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:
70 % Pyramidon
30 % Calciumrhodanid,

Theorie:
74,76 % Pyramidon
25,24 % Calciumrhodanid.

Man kristallisiert aus wenig Wasser um.

Analyse:
68 % Pyramidon
23 % Calciumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:
74,7 % Pyramidon
25,3 % Calciumrhodanid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren erzielte man annähernd das gleiche Ergebnis. Man trocknet das Komplexsalz bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über Calciumchlorid, bestimmt den Kohlenstoffgehalt und errechnet durch Abzug des zum Rhodanid gehörenden Kohlenstoffs den Wassergehalt.

50,44 % C
— 3,57 % C für $Ca(SCN)_2$
46,87 % C = 69,38 % Pyramidon
23,28 % Calciumrhodanid
92,66 %
7,34 % H_2O, entsprechend 3 Molekülen H_2O.

Pyramidon-Calciumrhodanid fängt bei 105° an zu sintern, ist bei 115° vollständig geschmolzen und ist löslich in Wasser, Aceton, Isopropylalkohol, Aethylalkohol, Essigester, unlöslich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, wird von Chloroform zersetzt. Das gleiche Produkt erhält man, wenn die Komponenten in wässeriger Lösung im Verhältnis von 2 Molekülen Pyramidon und einem Molekül Calciumrhodanid eingedampft werden, und das Komplexsalz aus Wasser mehrere Male umkristallisiert wird.

Da die bei den Pyramidon- und Antipyrinkomplexsalzen angewandten Analysenmethoden zum Teil von denen in der Literatur angegebenen verschieden sind, sollen sie kurz beschrieben werden. Zur Bestimmung des Pyramidons wurde die Methode von Le Maire[34]) mit $\frac{n}{20}$ Pikrinsäurelösung benutzt, zur Antipyrinbestimmung dient die jodometrische Methode nach Kolthoff.[35]) Der Gehalt der Pyramidonkomplexsalze an anorganischem Salz ließ sich aus der nach Volhardt[36]) bestimmten Halogen- und Rhodanmenge berechnen. Hierbei mußte eine beim Zusatz von Ferriammoniumsulfat auftretende Blaufärbung durch Kochen entfernt werden. In den Antipyrinkomplexsalzen wird das Halogenid und Rhodanid nach Fayans[37]) bestimmt. Da bei Antipyrin-Calciumnitrit in saurer Lösung eine Einwirkung der salpetrigen Säure auf das Antipyrin stattfindet, muß das Antipyrin erst durch kräftiges Zerreiben und Kochen am Rückflußkühler mit Chloroform herausgelöst werden. Im Rückstand findet man das Nitrit nach Kolthoff.[38]) Nach Verdampfen des Chloroforms wird das zurückgebliebene Antipyrin analysiert. Den Wassergehalt der Pyramidonkomplexsalze erhält man durch Kohlenstoffbestimmung in den bis zur Gewichtskonstanz über Calciumchlorid im Vakuum getrockneten Verbindungen, wobei man bei Rhodansalzen den zum Rhodan gehörenden Kohlenstoff in Abzug bringt.

Pyramidon-Calciumbromid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2CaBr_2 \cdot 4\,H_2O$

15,5 gr Calciumbromid · 6 H_2O und 10 gr Pyramidon bringt man mit 10 ccm Wasser in Lösung und läßt unter Eiskühlung auskristallisieren.

34) Ann. Chim. Anal. Appl. 10/302.
35) Pharmac. Weekbl. 60/194.
36) Zt. f. analyt. Chem. 56/567.
37) Kolthoff, Maßanalyse II/208.
38) Kolthoff, Maßanalyse II/292.

Analyse:

52,2 % Pyramidon
32,4 % Calciumbromid,

auf Trockensubstanz umgerechnet:

63 % Pyramidon
37 % Calciumbromid.

Theorie:

69,8 % Pyramidon
30,2 % Calciumbromid.

Man kristallisiert aus viel trockenem Aceton um.

Analyse:

63 % Pyramidon
28 % Calciumbromid,

auf Trockensubstanz berechnet:

69,3 % Pyramidon
30,7 % Calciumbromid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren änderte sich die Zusammensetzung nicht weiter. Bei der Kohlenstoffbestimmung wurden gefunden: 42,9 % C entsprechend = 63,5 % Pyramidon
27,3 % Calciumbromid
90,8 %
9,2 % Wasser.

9,2 % Wasser entsprechen 4 Molekülen Kristallwasser.

Pyramidon-Calciumbromid schmilzt zwischen 110 und 117°, ist löslich in Wasser, Aceton, Chloroform, Aethylalkohol, Methylalkohol, Isopropylalkohol, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff, Essigester und Benzol. Das identische Komplexsalz erhält man wieder durch Eindampfen der Komponenten in wässeriger Lösung auf dem Wasserbad und mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton.

Pyramidon-Calciumjodid.

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2CaJ_2 \cdot 4\ H_2O$

10 gr Pyramidon und 10 gr Calciumjodid · 6 H_2O werden in 10 ccm Wasser gelöst und zum Auskristallisieren auf Eis gesetzt.

Analyse:

50 % Pyramidon
40 % Calciumjodid,

auf Trockensubstanz berechnet:

55,6 % Pyramidon
44,4 % Calciumjodid.

Theorie:

61,1 % Pyramidon
38,9 % Calciumjodid.

Aus wenig Wasser umkristallisiert, besteht das Komplexsalz aus:

55,5 % Pyramidon
35,5 % Calciumjodid,

auf Trockensubstanz umgerechnet:

61 % Pyramidon
39 % Calciumjodid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren blieb das Ergebnis das gleiche. Der Kohlenstoffgehalt des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Komplexsalzes betrug:

37,5 % C = 55,5 % Pyramidon
35,5 % Calciumjodid
91,0 %
9,0 % Wasser, entsprechend 4 Molekülen.

Pyramidon-Calciumjodid ist leicht löslich in Wasser, Chloroform, Aethylalkohol, Methylalkohol, Isopropylalkohl, Aceton, unlöslich in Essigester, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol. Es schmilzt bei 123 — 130 °. Den gleichen Stoff erhält man durch Eindampfen der Komponenten in wässeriger Lösung und mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser.

Pyramidon-Ammoniumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O \cdot NH_4SCN)$

8 gr Pyramidon bringt man mit 8 gr Ammoniumrhodanid und 10 gr Wasser zur Lösung und läßt unter Eiskühlung auskristallisieren.

Analyse:

69,2 % Pyramidon
29,0 % Ammoniumrhodanid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

70,5 % Pyramidon
29,5 % Ammoniumrhodanid.

Berechnet:

75,2 % Pyramidon
24,8 % Ammoniumrhodanid.

Man kristallisiert aus wenig Wasser um.

Analyse:

73,5 % Pyramidon
25,0 % Ammoniumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

74,7 % Pyramidon
25,3 % Ammoniumrhodanid.

Das Komplexsalz kristallisiert ohne Kristallwasser. Es ist löslich in Wasser, Aethylalkohol, Methylalkohol, Isopropylalkohol, Aceton, Essigester, unlöslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol und hat den Schmelzpunkt 110 — 116 °. Die gleiche Verbindung kann man durch Eindampfen der Komponenten im Vakuum und darauffolgendes Umkristallisieren aus Wasser herstellen.

Pyramidon-Natriumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2NaSCN \cdot H_2O$

20 gr Pyramidon und 20 gr Natriumrhodanid · 3 H_2O löst man in 20 ccm Wasser und läßt in der Kälte auskristallisieren.

Analyse:

58,9 % Pyramidon
23,1 % Natriumrhodanid,

auf Trockensubstanz gerechnet:

72,2 % Pyramidon
27,8 % Natriumrhodanid.

Theorie:

85,1 % Pyramidon
14,9 % Natriumrhodanid.

Die Kristalle werden aus wenig Essigester umkristallisiert.

Analyse:

70,6 % Pyramidon
18,6 % Natriumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

79,2 % Pyramidon
20,8 % Natriumrhodanid.

Nach nochmaliger Umkristallisation aus Essigester:

80,5 % Pyramidon
14,2 % Natriumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

84,4 % Pyramidon
15,6 % Natriumrhodanid.

57,16 % C
— 2,22 % C für NaSCN
54,94 % C = 81,3 % Pyramidon
15 % Natriumrhodanid
96,3 %
3,8 % H_2O, entsprechend 1 Molekül Kristallwasser.

Pyramodin-Natriumrhodanid ist löslich in Wasser, Aethylalkohol, Methylalkohol, Isopropylalkohol, Essigester, Aceton, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff und Benzol, wird zersetzt durch Chloroform. Das im Vakuum hergestellte Komplexsalz ist mit diesem identisch.

Pyramidon-Strontiumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_3Sr(SCN)_2 \cdot 2\ H_2O$

18,2 gr Pyramidon werden mit 5,7 gr Strontiumrhodanid und 20 ccm Wasser heiß gelöst und im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure zur Trockne verdampft.

Analyse:

65,2 % Pyramidon
23,6 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

73,4 % Pyramidon
26,6 % Strontiumrhodanid.

Theorie:

77,4 % Pyramidon
22,6 % Strontiumrhodanid.

Man digeriert den Stoff kräftig mit Isopropylalkohol.

70,0 % Pyramidon
20,6 % Strontiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

77,2 % Pyramidon
22,8 % Strontiumrhodanid.

Nach nochmaligem Digerieren war die Analyse fast unverändert.

52,73 % C
— 2,596 % für Strontiumrhodanid
50,134 % C = 74,2 % Pyramidon
22 % Strontiumrhodanid
96,2 %
3,8 % Wasser, entsprechend 2 Molekülen H_2O.

Pyramidon-Strontiumrhodanid ist löslich in Wasser, Chloroform, Aethylalkohol, Isopropylalkahol, unlöslich in Benzol und Essigester, schmilzt zwischen 104 und 108 °.

Pyramidon-Strontiumjodid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2SrJ_2$

10 gr Pyramidon und 4,5 gr Strontiumjodid · 6 H_2O dampft man mit 30 ccm Aceton auf dam Wasserbad zur Trockne. Die zurückbleibende glasige Masse wird mit Benzol innig zerrieben und einige Zeit stehen gelassen.

Analyse:

57,2 % Pyramidon
30,5 % Strontiumjodid,

auf Trockensubstanz berechnet:

65,2 % Pyramidon
34,8 % Strontiumjodid.

Theorie:

58 % Pyramidon
42 % Strontiumjodid.

Man verreibt nochmals mit Benzol.

Analyse:

55,4 % Pyramidon
40,7 % Strontiumjodid,

auf Trockensubstanz berechnet:

57,6 % Pyramidon
42,4 % Strontiumjodid.

Pyramidon-Strontiumjodid ist löslich in Wasser, Chloroform, Aceton, Methylalkohol, Aethylalkohol, unlöslich in Benzol, Essigester, Tetrachlorkohlenstoff. Das Komplexsalz zerfließt leicht an der Luft.

Pyramidon-Magnesiumrhodanid

$(C_{13}H_{17}N_3O)_2Mg(SCN)_2$

10 gr Pyramidon und 4,6 gr 66 %iges Magnesiumrhodanid werden in 15 ccm Wasser heiß gelöst und im Vakuum auf dem Wasserbad vorsichtig zur Trockne verdampft. Die glasige Masse wird aus Chloroform umkristallisiert und analysiert:

57 % Pyramidon
17 % Magnesiumrhodanid,

auf Trockensubstanz berechnet:

77 % Pyramidon
23 % Magnesiumrhodanid.

Theorie:

76,7 % Pyramidon
23,3 % Magnesiumrhodanid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Chloroform bleibt der Gehalt fast gleich. Pyramidon-Magnesiumrhodanid ist löslich in Wasser, Aceton, Chloroform, Aethylalkohol, Methylalkohol, Isopropylalkohol, unlöslich in Benzol und Essigester. Das Kompelxsalz ist sehr hygroskopisch.

Antipyrin-Calciumnitrit

$C_{11}H_{12}N_2O \cdot Ca(NO_2)_2$

11,2 gr Antipyrin und 7,5 gr Calciumnitrit · H_2O löst man in 30 ccm Wasser und dampft im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne. Man verreibt kräftig mit Isopropylalkohol und analysiert:

50,3 % Antipyrin
31,0 % Calciumnitrit.

auf Trockensubstanz berechnet:

61,8 % Antipyrin
38,2 % Calciumnitrit.

Theorie:

58,8 % Antipyrin
41,8 % Calciumnitrit.

Nach nochmaligem kräftigem Zerreiben mit Isopropylalkohol:

57,3 % Antipyrin
41,6 % Calciumnitrit,

auf Trockensubstanz berechnet:

58 % Antipyrin
42 % Calciumnitrit.

Nach weiterem Verreiben mit Isopropylalkohol verändert sich das Ergebnis nicht mehr. Antipyrin-Calciumnitrit kristallisiert ohne Kristallwasser, ist löslich in Wasser, Methylalkohol, Aethylalkohol, unlöslich in Chloroform, Essigester, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol Es schmilzt bei 126 — 134 °.

Antipyrin-Strontiumbromid

$(C_{11}H_{12}N_2O)_4SrBr_2$

15 gr Antipyrin und 10 gr Strontiumbromid · 6 H_2O werden in 80 — 100 ccm Aceton gelöst und zum Auskristallisieren auf Eis gestellt.

Analyse:

75,7 % Antipyrin
24,1 % Strontiumbromid.

Berechnet:

25,3 % Antipyrin
24,7 % Strontiumbromid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton das gleiche Ergebnis. Antipyrin-Strontiumbromid kristallisiert ohne Kristallwasser, ist leicht löslich in Wasser, Aceton, Aethylalkohol und Isopropylalkohol, unlöslich in Benzol, Essigester, Chloroform. Es hat einen unscharfen Schmelzpunkt zwischen 110 und 120°.

Antipyrin-Strontiumjodid.

$(C_{11}H_{12}N_2O)_6SrJ_2$

15 gr Antipyrin und 10 gr Strontiumjodid · 6 H_2O werden mit 20 ccm Wasser heiß gelöst und zur Kristallisation auf Eis gestellt

Analyse:

76,9 % Antipyrin
23 % Strontiumjodid.

Berechnet:

76,75 % Antipyrin
23,25 % Strontiumjodid.

Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Wasser fast die gleiche Analyse. Der Stoff ist löslich in Wasser, Isopropylalkohol, Aceton, Chloroform, Aethylalkohol, Methylalkohol, unlöslich in Essigester und Benzol. Antipyrin-Strontiumjodid schmilzt zwischen 220 und 227° und kristallisiert ebenfalls ohne Kristallwasser.

Antipyrin-Strontiumrhodanid

$(C_{11}H_{12}N_2O)_6Sr(SCN)_2$

15 gr Antipyrin und 5 gr Strontiumrhodanid bringt man mit 10 ccm Wasser zur Lösung und läßt auskristallisieren.

85,0 % Antipyrin
15,2 % Strontiumrhodanid.

Berechnet:

84,7 % Antipyrin
15,3 % Strontiumrhodanid.

Nach nochmaliger Umkristallisation aus Wasser:

85 % Antipyrin
15 % Strontiumrhodanid.

Antipyrin-Strontiumrhodanid ist löslich in Wasser, Aethylalkohol, Methylalkohol, Aceton, Chloroform, Isopropylalkohol, unlöslich in Benzol und Essigester und hat kein Kristallwasser.

Vorstehende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Jena und im Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium der Universität Münster i. W. auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann ausgeführt.

Es sei mir gestattet, dem Direktor des Institutes, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kaufmann für sein stets gezeigtes reges Interesse und die wohlwollende Förderung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Als Sohn des Apothekenbesitzers H. R. Petersen wurde ich, Ernst Georg Harald Petersen, ev. Konfession am 28. Oktober 1906 in Eisfeld in Thür. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Eisfeld trat ich 1917 in das Gymnasium in Hildburghausen ein, an dem ich Michaelis 1925 das Abiturientenexamen bestand. Nach Absolvierung meiner zweijährigen Praktikantenzeit legte ich im Herbst 1927 das pharmazeutische Vorexamen in Magdeburg ab. Nachdem ich noch ein Jahr als Assistent praktisch gearbeitet hatte, studierte ich vom Wintersemester 1928/29 bis Sommersemester 1930 an der Universität Jena Pharmazie und bestand im Herbst 1930 das pharmazeutische Staatsexamen. Im Anschluß hieran arbeitete ich im Wintersemester 1930/31 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Kaufmann organisch präparativ und analytisch und nahm an dem physikalisch-chemischen Praktikum unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Bennewitz teil. Pfingsten 1931 begann ich mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit, die ich nach der Berufung meines Lehrers, des Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann, als Direktor des Pharmazeutisch-Chemischen Laboratoriums der Universität Münster, in Münster zum Abschluß brachte. Am 12. November 1932 erhielt ich meine Approbation als Apotheker.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Benecke, Bennewitz, Herzog, Kaufmann, Keller, Renner, Schmidt und Wien.